



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Canine Herpesvirus-1: effekter på avelshundar och deras avkommor

Mette Löfquist

*Uppsala
2015*

Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Kandidatarbete 2015:03

Canine herpesvirus-1: effekter på avelshundar och deras avkommor

Canine herpesvirus-1: effects on dogs and their offspring

Mette Löfquist

Handledare: Mikael Berg, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E

Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Delnummer i serie: 2015:03

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: hundens herpesvirus, avelshundar, hundavel, valparförebyggande åtgärder, behandling

Key words: Canine herpesvirus, CHV-1, dog breeding, puppies, prevention, treatment, therapy

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder.....	3
Litteraturöversikt.....	3
Virologi	3
Sjukdomsförlopp	4
Vuxna hundar	4
In utero	5
Neonatala valpar.....	5
Äldre valpar.....	6
Latens	6
Smittvägar	7
Riskfaktorer.....	7
Diagnostik	7
Prevalens	8
Variation.....	8
Reaktivering	8
Förebyggande åtgärder.....	8
Vaccin.....	8
Temperaturreglering.....	9
Behandling	10
Antivirala läkemedel	10
Serum	10
Laktoferrin.....	10
Diskussion	10
Litteraturförteckning	14

SAMMANFATTNING

Canine herpesvirus-1 (CHV-1) är det herpesvirus som är specifikt för hunddjur. I likhet med andra alphaherpesvirus ger det oftast upphov till en ofarlig infektion hos vuxna individer och en dödlig, systemisk infektion hos nyfödda. När den akuta infektionen är över går viruset in i en latent fas. I den latent fasen finner man vilande virus främst i de lumbosakrala ganglierna, tonsillerna, öronspottkörtlarna och levern. Stress kan få infektionen att reaktiveras.

Uppsatsens syfte är att undersöka hur viruset påverkar individer i olika åldrar, sjukdomens effekter på hundaveln och lämpliga åtgärder för att undvika sjukdom.

Hos den vuxna individen ses oftast bara lättare luftvägsinfektion, ögoninflammation eller genitala förändringar. När neonatala valpar smittas blir infektionen oftast systemisk med nekrotiserade, hemorragiska organ och död som följd. Förändringarna ses oftast tydligast i njurarna och levern. När äldre valpar utsätts för viruset liknar infektionen den hos de vuxna individerna. Detta beror på att valparna vid några veckors ålder utvecklar förmågan att reglera sin kroppstemperatur. CHV-1 replikerar bäst vid en lägre temperatur, motsvarande ungefär kroppstemperaturen hos en nyfödd valp. Smitta kan ske oronasalt, sexuellt, *in utero* och när valpen passerar förlossningskanalen. Om smitta sker *in utero* kan infektionen leda till att valparna aborteras eller föds sjuka.

Prevalensen varierar mellan studier. Det finns en studie som påstår att prevalensen är så låg som 39,3% i Nederländerna. Andra studier visar på att viruset är endemiskt i Norge och Finland, med en seroprevalens mellan 65% och 100%. En möjlig förklaring till skillnaderna kan vara att hundarna på grund av virusets latens kan växla mellan att vara seropositiva och seronegativa utan att en ny infektion har skett. Olika metoder för att påvisa antikroppar har dessutom visat sig ge olika resultat.

I Sverige finns ett effektivt vaccin tillgängligt för att skydda valparna. Det ges till tiken i två doser för att säkerställa skydd under dräktigheten och valparnas första tid i livet. Valparna skyddas genom att de får neutraliserande antikroppar från modern.

Om man höjer temperaturen i valplådan så att valparnas kroppstemperatur hålls lika hög som hos en vuxen hund ökar chansen för att de ska överleva en eventuell infektion markant. Behandling kan ske med antivirala läkemedel eller serum från en hund med antikroppar. Det är dock inte säkert att valparna överlever och risken för permanenta skador är stor.

SUMMARY

Canine herpesvirus-1 (CHV-1) is the herpesvirus that affects dogs. Like other alphaherpesviruses, it often causes a mild infection in adults and a fatal, systemic infection in newborns. After the acute infection, the virus enters a latent phase. In the latent phase, virus is mostly found in the lumbosacral ganglia, tonsils, parotid glands and liver. Stress can lead to reactivation of the infection.

This essay will investigate the effects on dogs in different age groups, the impact on dog breeding and recommended methods to prevent disease.

In the adult dog, the most common symptoms include respiratory disease, eye infection and genital lesions. In neonatal puppies, the infection often leads to hemorrhagic, necrotic organs and eventually death. These pathological changes are typically found in the kidneys and liver. In older puppies, the disease looks more like the disease in adult dogs. The puppies are able to regulate their body temperature from a few weeks of age, making them less susceptible to the virus. Replication of CHV-1 ideally occurs at a lower temperature, similar to the body temperature of a neonatal puppy. Infection can occur via the oronasal route, sexually, *in utero* or when the puppy passes the birth canal. The puppies can be aborted or born ill if infection occurs *in utero*. The prevalence is not clear. A study from the Netherlands says that it is 39,3%. Other studies have shown that the virus is endemic in Norway and Finland, with a seroprevalence between 65% and 100%. Because of the virus' ability to become latent, dogs can switch between being seropositive and seronegative which could be a possible explanation for the different results. Also, different methods of measuring prevalence seem to give different results.

An effective vaccine is available in Sweden. The bitch is given two doses of the vaccine to ensure the protection of the puppies during both pregnancy and their first weeks of life. The puppies are protected by the neutralizing antibodies derived from their mother.

Increasing the temperature of the whelping box so that the puppies' body temperatures are kept as high as an adult dog's increases their survival rate. It is possible to treat the infection in neonatal puppies with antiviral drugs or immune sera. However, there is no guarantee that they will survive and there is a big risk of permanent damage.

INLEDNING

Hundens herpesvirus (canine herpesvirus, CHV-1) ger oftast upphov till en ofarlig infektion hos vuxna hundar. Vanliga symptom är milda respirationsproblem, ögoninflammation och genitala lesioner (Greene, 2012). Infekterade tikar har ofta sämre fertilitet och om infektionen sker under dräktigheten kan det leda till abort (Poste & King, 1971). Nyfödda valpar kan inte reglera sin kroppstemperatur lika väl som en vuxen hund (Crighton, 1962) och viruset ger därför ofta upphov till en dödlig, systemisk infektion hos valpar under tre veckors ålder (Carmichael et al., 1965). Efter den aktiva infektionen går viruset in i en latent fas och återfinns då främst i de lumbosakrala ganglierna, tonsillerna, öronspottkörtlarna och levern (Burr et al., 1996). Smitta kan ske oronasalt, sexuellt, *in utero* och när valpen passerar förlossningskanalen (Greene, 2012). Den uppmätta prevalensen skiljer mellan olika studier. Prevalensen i Nederländerna sägs vara omkring 40% (Rijsewijk, 1999). I England var prevalensen 94% vid ungefär samma tidpunkt (Reading & Field, 1998). Syftet med den här uppsatsen är att beskriva hur viruset påverkar olika individer, vad det har för effekt på avelsarbetet samt hur sjukdom kan undvikas och behandlas. Det finns i dagsläget inte så många välbeprövade behandlingssätt och risken för permanenta skador är stor (Greene, 2012). Det är därför viktigt att förebygga sjukdomen.

MATERIAL OCH METODER

Sökning i Web of Science och Pubmed har gjorts med en kombination av följande sökord: canine herpesvirus, canid herpesvirus, CHV-1, CaHV-1, puppies, puppy, dog, dogs, treatment. Artiklarnas litteraturförteckning har sedan använts för att hitta fler relevanta källor. Den initiala sökningen begränsades till artiklar skrivna på engelska men ett fåtal summaries har använts för att ge en överblick av icke-engelskspråkiga studier av vikt.

LITTERATURÖVERSIKT

Virologi

Hundens herpesvirus är ett dubbelsträngat, höljeförsett DNA-virus (Quinn et al, 2011). Det tillhör familjen herpesviridae och subfamiljen alphaherpesvirinae. Herpesvirus tar sig in i cellen genom att fusera med cellmembranet. Virusets replikation sker därefter i cellkärnan. Typiskt för alphaherpesvirus är att det förökar sig snabbt och förstör värdcellerna. Intranukleära inklusionskroppar är typiskt för herpesvirusinfektion. Liksom andra herpesvirus kan CHV-1 ge upphov till en latent infektion. Viruset är ömtåligt och överlever inte särskilt länge i miljön (Quinn et al., 2011).

CHV-1 beskrevs första gången av Carmichael et al. (1965). De inokulerade valpar med virus som de utvunnit från döda valpar och kunde på så sätt visa att det rörde sig om en virussjukdom. Tester visade att viruset varken var valpsjuka eller infektiös hepatit. Det finns bara en serotyp av hundens herpesvirus (Ronsse et al., 2004). Viruset är specifikt för hunddjur och går bara att odla i cellkulturer från hund (Greene, 2012). Även vilda hunddjur kan smittas. Europeiska rödrävar (*Vulpes vulpes*) tenderar att bli betydligt mer sjuka än domesticerade hundar, med respiratorisk eller systemisk sjukdom som följd av inokulation (Greene, 2012).

Sjukdomsförlopp

Vuxna hundar

Sjukdomen är oftast mild eller subklinisk hos vuxna djur. När fem dräktiga tikar inokulerades med CHV-1 fick tre stycken mild konjunktivit och seröst näsflöde (Hashimoto et al., 1982). Ingen av tikarna fick feber eller andra symptom på infektion utöver näsflödet och ögoninflammationen. Majoriteten av valparna de senare födde var dock svårt sjuka. Detta demonstrerar de stora skillnaderna i hur sjukdomen påverkar olika individer beroende av deras ålder.

Respiratorisk sjukdom

Binn et al. (1967) isolerade CHV-1 från hundar med tracheobronkit. Karpas et al. (1968) såg främst subklinisk eller mycket mild tracheobronkit (kennelhosta) hos vuxna hundar som utsattes för viruset. Sekundära, bakteriella infektioner kan vara orsaken till att ett fåtal hundar blev akut sjuka. Egentligen bör sjukdomen kallas för rhinotracheobronkit när den orsakas av CHV-1 då viruset börjar replikera i nosen (Karpas et al., 1968).

Genital sjukdom

CHV-1 kan ge upphov till lesioner i vulvan och på förhuden (Poste & King, 1971). Typiskt ses först små blåsor som sedan förhårdnas. De försvinner inom 14 till 18 dagar. Vanligtvis uppträder de hos tikar i samband med proöstrus. Även hundar som aldrig gått i avel kan få genitala lesioner så smittan behöver inte ske sexuellt (Poste & King, 1971).

Ögonsjukdomar

Hos vuxna hundar är ögonsjukdom orsakad av CHV-1 begränsad till ögats yttre delar (Ledbetter, 2013). Exempel på okulära sjukdomar som kan orsakas av herpesvirus är blefarit (ögonlocksinflammation), konjunktivit (ögoninflammation) och keratit (hornhinneinflammation). Viruspartiklar kan spridas från de infekterade ögonen. Hundar med nedsatt immunförsvar tenderar att ha mer långvariga ögoninfektioner. Kunskap om ögonsjukdomar orsakade av CHV-1 blir allt viktigare i takt med att fler hundar behandlas med immunmodulerande läkemedel som kan få infektionen att blossa upp (Ledbetter, 2013).

Systemisk infektion hos vuxna hundar

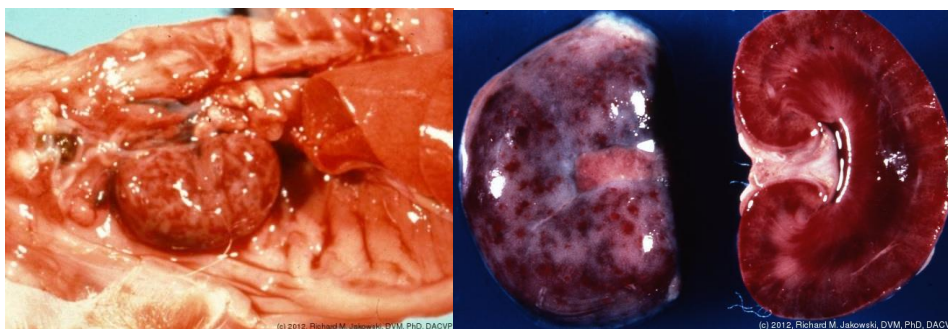
Det finns ett fåtal fall där CHV-1 orsakat systemisk infektion hos vuxna hundar med nedsatt immunförsvar. Ett exempel är en golden retriever-tik som efter att ha genomgått cellgiftsbehandling mot lymfom blev så sjuk i CHV-1 att man tvingades avliva henne (Malone et al., 2010). Gadsen et al. (2012) kunde rapportera om en immunkompetent, 9-årig hund som med största sannolikhet avled av en infektion med CHV-1. Vid obduktion hade hunden bland annat en förstorad, hemorragisk och nekrotisk lever som vid histologisk undersökning visade sig innehålla intranukleära inklusionskroppar. De nekrotiska områdena innehöll DNA från CHV-1. Även om systemisk herpesvirusinfektion är mycket ovanlig hos vuxna hundar kan det vara en differentialdiagnos vid akut, dödlig leversjukdom (Gadsen et al., 2012).

In utero

För att undersöka om viruset kan smitta *in utero* inokulerade Hashimoto et al. (1982) tre tikar med viruset 30 dagar in i dräktigheten. En av tikarna aborterade sin kull. De andra två kejsarsnittades innan förlossningen började. Den första tiken hade två mumifierade foster. Tik nummer två hade fyra mumifierade foster, två döda foster och tre levande valpar. Ytterligare två tikar inokulerades med viruset 40 dagar in i dräktigheten. Båda tikarnas förlossningar startade 5 till 7 dagar tidigare än beräknat och valparna ville inte dia. Strax efter födseln blev de mycket sjuka och avlivades. Obduktion visade att de hade systemiska herpesinfektioner. Fostren var olika mycket utvecklade och olika mycket mumifierade vilket kan innebära att viruset smittar olika foster vid olika tillfällen. Detta skulle även kunna förklara varför tre valpar levde och var till synes friska (Hashimoto et al., 1982). Beroende på när *in utero*-infektion sker kan infektionen leda till abort, dödfödda valpar eller valpar som föds sjuka. Det är möjligt att bara vissa valpar i en kull blir smittade *in utero* så det kan födas friska valpar i en herpesdrabbad kull.

Neonatala valpar

Typiska symptom är näsflöde, ömmande buk och dyspné (Carmichael et al., 1965; Albert et al., 1978). CHV-1 kan ge upphov till ögoninflammation även hos valpar (Albert et al., 1978). Carmichael et al. (1965) inokulerade 16 friska valpar med virus från valpar som dött av infektionen. Valparna fick lös, doftlös, gulgrön avföring 3 till 7 dagar efter inokulation. Några valpar hulkade eller kräktes efter måltid men de flesta verkade må bra fram till 1-2 dagar innan de avled. Samtliga valpar dog. De sista dagarna hade valparna mycket öm buk och skrek vid minsta beröring. Trots att de tidigare haft oförändrad aptit så matvägrade samtliga valpar 6-12 timmar innan de avled. I slutskedet av sjukdomen hade de snabb, ytlig andning och en del valpar kippade efter luft. Fem av valparna fick svårt att koordinera sina rörelser. Två valpar fick petekier över buken och i svalget. I likhet med sjukdomsförloppet hos vuxna individer fick ingen valp feber. När valparna var dödssjuka sjönk däremot kroppstemperaturen. De främsta lesionerna var diffust konsoliderade lungor, förstörd mjälte och hemorragiska, nekrotiska njurar och lever. Valparnas hjärtan var något dilaterade med svullna klaffar och petekier på hjärtats insida (Carmichael et al., 1965). Vid histologisk undersökning av en valp som troligtvis avlidit av CHV-1 återfanns förändringar i form av utbredd nekros i lungorna, myokardiet, levern, njurarna och binjurarna (Larsen et al., 2015). Herpesvirus påvisades hos 12 andra svårt sjuka valpar men de hade inte samma utbredda tecken på infektion. Vissa hade tecken på bakterieinfektion vilket kan tyda på att infektion med CHV-1 kan predisponera valpar för andra infektioner eller försvåra sjukdomsförloppet (Larsen et al., 2015). Typiska symptom som identifierar en herpesvirusinfektion är alltså att valparna skriker på grund av ömmande buk, har rinnande nos och andningssvårigheter (Carmichael et al., 1965; Albert et al., 1978). Vissa valpar kan dessutom få rörelsestörningar (Carmichael et al., 1965) eller ögoninflammation (Albert et al., 1978). En obduktion kan bekräfta diagnosen. Typiskt hemorragiska njurar syns i Figur 1.



Figur 1. Hemorragiska njurar ses vid obduktion av infekterad valp (Tufts University, u.å.)

Lesioner vid överlevnad

Percy et al. (1971) obducerade fem valpar som överlevt smitta med CHV-1. Ingen av valparna hade tecken på nekros i levern men njurarna var både nekrotiska och dysplastiska hos samtliga valpar. Den ena valpens hjärta var skadat på grund av infektionen och visade tecken på att reparation pågick. En valp visade tendens till att gå i cirklar när den avlivades 16 dagar efter inokulation av viruset. Den äldsta valpen var 31 dagar gammal när den avlivades. Då var den blind och led av ataxi. Samtliga valpar hade förändringar i CNS vid obduktion, även de som inte visat kliniska symptom på störningar i nervsystemet. Områden med ökat antal celler och oordnad struktur sågs främst i lillhjärnan och hjärnstammen. Hos de fyra yngre valparna (en avlivades vid 13 dagars ålder, tre avlivades vid 18 dagars ålder) sågs tecken på granulomatös encephalit med glios, det vill säga försök att reparera hjärnvävnaden. Vid obduktion av den äldsta valpen (31 dagar gammal) var både lillhjärnan och näthinnan dysplastiska vilket tyder på att viruset kan påverka utvecklingen av dessa vävnader (Percy et al., 1971). Albert et al. (1978) bekräftade att utvecklingen av näthinnan kan rubbas av CHV-1. Förändringarna beror troligtvis på att differentieringen av cellerna störs när så mycket vävnad drabbas av nekros. Om sjukdomen ger upphov till symptom från nervsystemet är det troligt att dessa kommer att persistera vid ett eventuellt tillfrisknande (Greene, 2012).

Äldre valpar

Thompson et al. (1972) utsatte 12 veckor gamla valpar för aerosoler med CHV-1. De fick fokala nekroser i nässlemhinnan, näsmusslorna och lungorna. Det enda kliniska symptomet var ett vattnigt nosflöde som uppkom mellan 3 och 7 dagar efter infektion. Valparna hade inklusionskroppar i nosen och näsmusslornas slemhinna. När samma virus inokulerades peritonealt i nyfödda valpar orsakade det en nekrotiserande och hemorragisk systemisk infektion, typiskt för CHV-1 (Thompson et al., 1972). När 6 veckor gamla valpar inokulerades med CHV-1 blev sjukdomen väldigt mild (Wright & Cornwell, 1969). Vissa av valparna hade förändringar i bindhinnan, njurarna eller levern. Inga tecken på tracheobronchit, det vill säga kennelhosta, sågs i denna studie. Sjukdomsförloppet hos äldre valpar liknar generellt det hos vuxna.

Latens

CHV-1 kan i den latent fasen påvisas främst i de lumbosakrala ganglierna, tonsillerna, öronspottkörtlarna och levern (Burr et al., 1996). Ström Holst et al. (2012) kunde inte se några negativa effekter på dräktighet, kullstorlek eller valparnas överlevnad när tiken hade en latent infektion.

Smittvägar

Ronsse et al. (2004) visade att hundar som tidigare haft kennelhosta generellt sett hade högre titrar antikroppar mot CHV-1, särskilt om de bodde under förhållande med sämre hygienstandard. Samma undersökning visade även att äldre hundar och avelshanar oftare var seropositiva för CHV-1. Detta jämförde de med herpes simplexvirus (HSV) hos människor. Antalet seropositiva för den orala smittan HSV-1 ökar linjärt med ålder och HSV-2 som främst smittar vid samlag ses sällan innan puberteten och hos äldre människor. Man har dock bara funnit en serotyp av hundens herpesvirus vilket tyder på att CHV-1 skulle kunna smitta både oronasalt och sexuellt (Ronsse et al., 2004). Krogenæs et al. (2012) föreslår att den oronasala smittvägen är viktigare än den sexuella då de i sin studie fann att 80% av de deltagande hundarna hade antikroppar mot CHV-1 trots att bara 12,5% hade använts i avel. Smitta med CHV-1 sker alltså främst oronasalt men det kan även ske sexuellt (Ronsse et al., 2004; Krogenæs et al., 2012), *in utero* (Hashimoto et al, 1982) eller i förlossningskanalen (Greene, 2012).

Riskfaktorer

Ronsse et al. (2004) kunde inte observera några skillnader i prevalensen beroende av hundarnas kön, vilket de jämför med Seo et al. (1994) som fann att hanhundar oftare var seropositiva jämfört med tikar. Inte heller Krogenæs et al. (2012) kunde se något samband mellan antikroppar mot CHV-1 och kön. Däremot kunde de se en trend att prevalensen ökade med stigande ålder, även om resultatet inte var lika tydligt som i studien av Ronsse et al. (2004). Krogenæs et al. (2012) visade på att tidigare utlandsvistelse och vilket geografiskt område hunden bodde i var signifikanta riskfaktorer. Hundar som deltog på utställning eller tävlade i andra grenar löpte inte högre risk än hundar som aldrig befann sig i dessa miljöer (Krogenæs et al., 2012), trots att det är faktorer som man förväntar sig skulle kunna öka smittrisen i och med att många hundar rör sig på en relativt liten yta. Det finns ett stort antal inre och yttre riskfaktorer (Ronsse et al, 2004). Ett stort antal hundar i kenneln, dålig hygien, stigande ålder, många tidigare parningar, användandet av utomstående avelsdjur (Ronsse et al., 2004), vistelseort och tidigare utlandsvistelse (Krogenæs et al., 2012) är exempel på riskfaktorer.

Diagnostik

Ronsse et al. (2004) använde ELISA för att påvisa antikroppar i blodet. Krogenæs et al. (2012, 2014) använde istället immunoperoxidase monolayer assay (IPMA). Det är även den metod som används vid SVA (SVA, 2014). Andra studier visar att det är mer effektivt att använda PCR om man vill bekräfta en klinisk diagnos. PCR kan påvisa DNA från CHV-1 i en mängd vävnader och kroppsvätskor (Decaro et al., 2010; Burr et al, 1996). Ledbetter et al. (2010) använde detta på bindhinneutstryk när de undersökte om kortikosteroider kunde få en latent infektion att blossa upp. Larsen et al. (2015) obducerade 13 valpar som självdött eller avlivats på grund av svaghet. PCR-undersökning visade att de var positiva för CHV-1. Endast en av valparna hade typiska lesioner som tydde på en systemisk herpesinfektion.

Prevalens

Larsen et al. (2015) undersökte 57 självdöda valpar med PCR och fann att 13 av dessa var positiva för CHV-1 (22,8%). Endast en hade typiska lesioner som tydde på att den avlidit på grund av CHV-1. Krogenæs et al. (2012) fann att CHV-1 är endemiskt i Norge, totalt 80% av hundarna som inkom till fyra olika kliniker hade antikroppar mot CHV-1. Olika geografiska områden hade olika prevalens, i Oslo var prevalensen 58,5% och i Trondheim hela 98,0%. Prevalensen hos norska avelstikar var 85,5% (Krogenæs et al., 2014). Burr et al. (1996) obducerade 12 hundar och fann genom PCR att 9 av dessa hade latent herpesinfektioner. Detta tror man kan vara en underskattning då det är möjligt att de testat en del av ett organ som varit fritt från infektion men en annan del av samma organ kan ha innehållit latent CHV-1. I finska kennlar med reproduktionsproblem var prevalensen 100%, vilket kan jämföras med 65% i kennlar utan en historia av reproduktionsproblem (Dahlbom et al., 2009). En nederländsk studie visade att prevalensen var så låg som 39,3% (Rijsewijk, 1999) och en engelsk studie visade att den var hela 94% (Reading & Field, 1998). Den uppmätta prevalensen varierar mellan olika studier men viruset verkar vara utbrett i Europa.

Variation

En individ som testas i intervall kan växla mellan att vara seropositiv och seronegativ (Ronsse et al., 2005). Krogenæs et al. (2012) menar att prevalensen därför kan vara underskattad. Takumi et al. (1990) jämförde olika metoder för att påvisa antikroppar mot CHV-1. Av 557 blodprov var 529 prov negativa enligt ett serumneutralisationstest. När prov från samma hundar testades med ELISA visade det sig att 119 av de negativa proven egentligen var positiva. 50% plaque reduction med komplement gav samma resultat som ELISA-testet men författarna rekommenderar den sistnämnda metoden på grund av att den är lättare att utföra.

Reaktivering

Okuda et al. (1993) visade att prednisolon kan reaktivera en latent herpesinfektion. Prednisolon är en potent kortikosteroid som dämpar det cellmedierade immunförsvaret. Ögondroppar med prednisolon verkar dock inte kunna reaktivera en latent herpesvirusinfektion (Ledbetter et al., 2010). Det beror antagligen på att absorptionen av läkemedlet är för dålig.

Mundy et al. (2012) testade om en enstaka dos av cytostatikan cyklofosfamid kunde leda till reaktivering av CHV-1. Läkemedlet ger bland annat benmäggsuppression vilket leder till färre vita blodkroppar och därmed nedsatt immunförvar. En enstaka dos cyklofosfamid ledde inte till reaktivering av viruset. För att bekräfta att hundarna hade en latent CHV-1-infektion gavs prednisolon vilket reaktiverade infektionen (Mundy et al., 2012).

Stress kan leda till reaktivering av olika typer av herpesvirus (Glaser et al., 1985). Dräktighet verkar inte vara så pass stressande att det får en latent infektion att reaktiveras förutsatt att tiken hålls under i övrigt stressfria förhållande (Ström Holst et al., 2012).

Förebyggande åtgärder

Vaccin

Neutraliserande antikroppar i råmjölken ger valparna skydd mot CHV-1 (Poulet et al., 2001). Valparna blir sjuka när de är väldigt unga och vaccination av tiken är därför det enda sättet att

säkerställa att valparna är skyddade mot infektion. Viruset är dock inte särskilt immunogent och antikroppstitrarna sjunker snabbt, varav Poulet et al. (2001) drog slutsatsen att man bör vaccinera igen under dräktigheten för att ge ett optimalt skydd vid partum och valparnas första tid i livet. De flesta valpar vars mammor var ovaccinerade dog när de utsattes för CHV-1. I en kull överlevde majoriteten av valparna men de var små, magra och vid obduktion visade de sig ha interstitiell pneumoni. Detta skulle kunna vara följderna av CHV-1-infektionen. Inget av dödsfallen som skedde bland valparna vars mammor varit vaccinerade kunde kopplas till herpesvirusinfektion trots att även de valparna utsattes för viruset (Poulet et al., 2001). I Sverige finns subenhetsvaccinet Eurican Herpes 205 som ges dels under löpet och dels 1-2 veckor innan valpning (FASS, 2015). Detta vaccinationsprogram skyddar fostren under dräktigheten och valparna genom att tiken bildar neutraliserande antikroppar som överförs via råmjölken (Poulet et al., 2001). Revaccinering sker enligt samma schema nästa gång tiken ska paras (FASS, 2015). Vaccinet Eurican Herpes 205 visade sig vara effektivt när det gällde att förebygga sjukdom hos neonatala valpar (Chabchoub, 2006). CHV-1 gav upphov till en hög mortalitet bland valparna i den ovaccinerade gruppen. Vaccinet reducerade mortaliteten signifikant, speciellt då det gavs i två doser. Detta visar att det är mer effektivt att vaccinera två gånger så som det rekommenderas i FASS.

Temperaturreglering

Carmichael et al. (1969a) odlade CHV-1 i makrofager och njurceller från hund. Viruset växte som bäst vid 35-36°C. Detta är betydligt kallare än normal kroppstemperatur hos en vuxen hund men det är den ungefärliga temperaturen hos neonatala valpar när den omgivande temperaturen är 21-27°C (Carmichael et al., 1969a). Neonatala valpar kan inte reglera sin kroppstemperatur. Först under tredje levnadsveckan har valpar full kontroll över temperaturhomeostasen (Crighton, 1962). När antikropps fria valpar inokulerades med CHV-1 överlevde de minst 9 dagar om de hölls vid en omgivande lufttemperatur av 98-100° Fahrenheit (motsvarande cirka 37°C) (Carmichael et al., 1969b). Dessa valpar hade en rektaltemperatur som hölls stabil runt 39°C. Valparna som hölls kallare hade rektaltemperaturer mellan 95 och 98,5°F (cirka 35-37°C). Den omgivande lufttemperaturen var då 82-86°F (cirka 28-30°C). Alla valpar hade seröst eller mucupurulent näsflöde. Två av sju valpar som hölls varmt självdog, en på dag 9 och en på dag 10. Samtliga sju valpar som hölls kallt självdog 6-8 dagar efter inokulation. Vid obduktion hade de mycket tydliga lesioner och höga virustitrar. De valpar som självdog trots att deras kroppstemperatur hållits stabilt hög hade inte lika utbredda och allvarliga lesioner. Fyra valpar som legat i varma kuvöser avlivades när de var mellan 13 och 21 dagar gamla och en tilläts överleva. De valpar som avlivades vid 13 och 16 dagars ålder hade typiska lesioner. Två valpar avlivades vid 21 dagars ålder och uppvisade inga makroskopiska lesioner. De hade dock utvecklat neutraliserande antikroppar mot CHV-1 vilket visar att de varit infekterade med viruset (Carmichael et al., 1969b). Försöket visar att valpar som hölls så varmt att deras kroppstemperatur motsvarade temperaturen hos en vuxen hund hade betydligt bättre överlevnadschanser.

När äldre valpar inokulerades med CHV-1 förökade sig inte viruset och valparna fick inga typiska lesioner (Carmichael et al., 1969b). Man inducerade hypotermi hos deras kullsyskon

innan de inokulerades med viruset. Dessa valpar fick lesioner och viruset replikerade i deras celler. Detta visar att även cellerna hos äldre, normalt resistent djur kan infekteras med CHV-1 om temperaturen är låg nog. Hos äldre djur förökar sig viruset vanligtvis i de svalare delarna av kroppen så som näshålan, vaginan och svalget.

Behandling

Antivirala läkemedel

Ögoninfektioner kan behandlas topikalt med Idoxuridine, Trifluridin eller Cidofovir (Ledbetter, 2013). Virabin, en läkemedelssubstans som är godkänd i USA, gavs till fem valpar vars kullsyskon dött av infektion med CHV-1 för att försöka rädda livet på dem (Greene, 2012). Samtliga valpar som behandlades med läkemedlet överlevde. De bildade antikroppar mot CHV-1 vilket visar att de varit smittade men de blev aldrig sjuka. En annan kull gavs 10 mg Aciklovir var 6:e timme tills de var 3,5 veckor gamla. Alla valpar överlevde då de behandlades enligt detta schema (Greene, 2012). Det är dock stor risk för njurskador vid behandling med Aciklovir vilket bör tas i beaktande om behandling övervägs (SVA, 2014).

Serum

Serum med antikroppar mot CHV-1 kan användas för behandling av infekterade hundvalpar. 1-2 ml serum från en vuxen hund med antikroppar injiceras intraperitonealt. En injektion räcker då valparna bara är känsliga för viruset under en kort tid. Serumet kan med fördel tas från en tik som nyligen förlorat sin kull i CHV-1 då hon troligtvis också har varit utsatt för viruset och därmed har höga antikroppstitrar. Det är viktigt att serumet ges innan infektionen utvecklas till en systemisk sjukdom, annars kan effekten utebli. Behandlingens effektivitet beror på hur mycket antikroppar som finns i serumet och hur tidigt man sätter in åtgärderna (Greene, 2012).

Laktoferrin

Laktoferrin, ett antimikrobiellt protein som finns i mjölk, visade sig vara effektivt för att förebygga replikation av CHV-1 i en cellkultur (Tanaka et al., 2003). Det kan därför vara befogat att ge tillskott av laktoferrin då oral smitta misstänks (Greene, 2012). Behandlingen måste då sättas in innan kliniska symptom ses (Greene, 2012).

DISKUSSION

Då hundarna kan bära på latent virus är det svårt att veta den faktiska prevalensen. Ronsse et al. (2005) visade att mängden antikroppar kan variera över tiden, därmed kan en bärare av viruset ibland testas som seronegativ och ibland som seropositiv. Den egentliga prevalensen är därför troligtvis högre än vad som uppmätts i studierna. Att resultatet skiljer sig åt så mycket mellan olika studier kan bero på att olika metoder har använts. Takumi et al. (1990) fann stora skillnader i resultatet mellan olika tester. Det verkar även som att hundarnas vistelseort kan påverka prevalensen och det är därför möjligt att prevalensen skiljer en del mellan olika länder eller delar av ett land. Trots att CHV-1 är endemiskt i Norge fann man stora skillnader mellan prevalensen i olika delar av landet (Krogenæs et al., 2012). Äldre studier, till exempel Rijsewijk (1999), verkar ofta ha en lägre prevalens än nyare studier. Det

beror troligen på en kombination av att prevalensen har ökat på senare år och att metoderna förfinats. Reading & Field (1998) uppmätte dock en prevalens på hela 94% trots att studien är äldre. I det försöket användes dock hela tre tester, 94% av hundarna var positiva enligt minst ett test. Endast 76% var positiva enligt serumneutralisationstestet. En aning fler (78%) var positiva för IgM med ELISA. Det test som gav störst positivt utslag var ELISA-undersökning med inriktning på IgG som visade att 88% av hundarna var positiva. Olika metoder kan alltså ge olika utfall. Den sammanlagda prevalensen var 18 procentenheter högre än prevalensen enligt serumneutralisationstestet. Detta är i linje med resultaten från Takumi et al. (1990) som visade att ELISA är betydligt mer effektivt än serumneutralisationstest.

Krogenæs et al. (2012) fann att hundar som vistats utomlands oftare var seropositiva än de som bara varit i Norge. Det är troligt att ökat resande med hund, både inrikes och utrikes, har fört med sig en ökad smittspridning.

Få artiklar anger vid vilken årstid proven har samlats in. Årstid verkar dock ha en inverkan på hur många hundar som visas vara seropositiva. Flest seropositiva hundar sågs under sommaren och hösten (Krogenæs et al., 2012). Liknande resultat sågs under båda åren som studien pågick. Detta tyder på att årstiden har en inverkan och att det inte bara var ett utbrott som fick hundarna att serokonvertera.

Även om det finns ett fåtal rapporter om vuxna hundar som dött av systemisk CHV-1-infektion kvarstår det faktum att det främst är en sjukdom som påverkar neonatala valpar och därmed avelsarbetet. Gadsen et al. (2012) rapporterade om en immunokompetent hund som dött men de andra rapporterna behandlar hundar med nedsatt immunförsvar. Med tanke på hur hög prevalensen är så måste mortaliteten hos vuxna hundar anses vara extremt låg.

Det är kanske inte så dramatiskt med en tik som resorberar sina valpar. Den största förlusten är antagligen ekonomisk, djurägaren kan ha rest långt och betalat dyr språngavgift. När infektionen sätter in senare kan tiken abortera sina foster, vilket kan bli en traumatisk upplevelse för djurägaren. Om döda foster ligger kvar i tiken kan hon bli allvarligt sjuk. Valpar som insjuknar kan dels leda till att djurägaren känner sig hjälplös då det inte finns någon välbeprövad behandling och dels till ett stort lidande för valparna. För tiken kan det vara väldigt traumatiskt att förlora sin kull. Hon kan dessutom få mjölkstockning av det plötsliga frånfallet av valpar. Djurägaren och eventuella valpköpare känner säkert av både sorg och en ekonomisk förlust, då de till exempel kan ha tagit sig lediga från sina jobb. Beroende av ras och syftet med kullen kan infektionen även påverka avelsbasen negativt. Numerärt små eller hårt inavlade raser kan till exempel behöva kullen för att bredda avelsbasen och på sikt minska inaveln.

Vaccination av tiken är det enda sättet att aktivt förebygga sjukdom hos valparna. Dessutom verkar fler vaccinerade tikar bli dräktiga i förhållande till de som inte är vaccinerade (Poulet et al., 2001). Detta beror antagligen inte på att vaccinet påverkar fruktsamheten utan på att ovaccinerade tikar kan bli infekterade och därmed resorbera eller abortera sina valpar.

Krogenæs et al. (2012) såg inget direkt samband mellan deltagande på hundutställning och förekomst av antikroppar mot CHV-1. Trots det är det en onödig risk att utsätta tiken för kontakt med så många hundar under dräktigheten. Smitta sker oftast oronasalt, det vill säga

via kontakt nos-mot-nos vilket kan vara svårt att undvika i en sådan miljö. Dessutom kan miljön vara stressande för tiken. Vid stress frigörs bland annat kortikosteroiden kortisol som kan reaktivera en latent infektion.

Att hålla valparna tillräckligt varmt är ett effektivt sätt att förebygga sjukdom. En värmedyna, grislampa eller liknande kan användas för att höja temperaturen i valplådan. Det är dock viktigt att se till att valparna inte blir uttorkade. Att tiken ligger med valparna ger ett visst naturligt värmetillskott. Viruset replikerar helst vid lägre temperaturer så en förhöjd kroppstemperatur gör att infektionen blir mildare. Att höja temperaturen hos redan sjuka valpar är alltså lönlöst då det redan har bildats ett stort antal sjukdomsframkallande viruspartiklar. Carmichael et al. (1969b) reglerade luftfuktigheten och temperaturen i kuvösen så att valparnas rektaltemperatur hölls konstant kring cirka 39°C. Det är samma temperatur som hos en vuxen hund. Troligtvis har få uppfödare tillgång till en kuvös och därför kan det vara svårt att återskapa dessa förhållanden i praktiken. Dessutom är det tveksamt om tiken skulle trivas i en varm, fuktig kuvös. Valparna i studien skrek ofta, var letargiska och sondmatades då de var ovilliga att dia från en flaska. Den valp som inte avlivades fick ett epilepsiliknande anfall efter studien. Detta tror man beror antingen på men efter herpesvirusinfektionen eller att den hållits så varmt att den utvecklat hjärnskador. Det kan knappast anses etiskt försvarbart att hålla valpar under sådana förhållanden, särskilt då det måste göras i förebyggande syfte och vaccinering av tiken ger ett mer effektivt skydd. Om några valpar i kullen insjuknar kan det enligt Greene (2012) kanske gå att rädda livet på deras till synes friska kullsyskon genom att höja deras kroppstemperatur och därmed förhindra att även de insjuknar.

Vid misstanke om att kullen kan komma att utsättas för oral smitta kan det vara befogat att ge laktoferrin i förebyggande syfte. Ämnet finns framför allt i colostrum från människor och nötkreatur men inte i tillräckligt stor mängd i tikens egen mjölk. Laktoferrin är en del av det ospecifika immunförsvaret och skyddar den diande ungen mot bakterier och virus. Det finns kosttillskott med bovint laktoferrin i handeln. Eftersom att det är ett protein bryts det ner till aminosyror i magsäcken. Därför skyddar ett laktoferrintillskott inte mot smitta *in utero*, under förlossningen eller nasalt vilket gör att det i de flesta fall är verkningslöst mot CHV-1. Det finns betydligt effektivare metoder och man bör därför fråga sig om det är värt besväret att ge tillskott till de diande valparna.

Om en tik förlorar sin kull i CHV-1 kan det vara lämpligt att para henne igen på nästföljande löp. Då har hon troligtvis antikroppar som kan överföras till valparna via råmjölken. Fler hundar hade antikroppar mot CHV-1 under perioden juni-november än under december-maj (Krogenæs et al., 2012). Mer forskning behövs på området men det är tänkbart att valpar som föds under sommaren och hösten får ett bättre antikroppsskydd från sina mödrar.

Som Greene (2012) påpekar är sjukdomsförloppet snabbt och infektion av neonatala valpar resulterar oftast i döden. Det är därför svårt att hinna sätta in behandling i tid. Skadorna på nervsystemet är ofta permanenta och därför är det vanligtvis för sent att sätta in behandling när neurologiska symptom har utvecklats (Greene, 2012). När det gäller behandling med Virabin är effekten tveksam. Försöket som Greene (2012) hänvisar till utfördes på 15 dagar

gamla valpar. Det är alltså precis på gränsen till när valparna kan reglera sin egen kroppstemperatur (Crighton, 1962) och det är därför inte säkert att det är läkemedlet som gjorde att de överlevde. Fler studier behövs för att bekräfta eller dementera Virabins effekt mot CHV-1. I dagsläget finns ändå inga godkända preparat med Virabin i Sverige (FASS, 2015). Det framgick inte hur gamla valparna som behandlades med Aciklovir var när behandlingen inleddes. SVA (2014) rekommenderar Aciklovir om man vill försöka behandla valparna men varnar för att medicinen kan orsaka njurskador (SVA, 2014). Dessutom bör man risken för permanenta skador orsakade av infektionen tas i beaktande. Percy et al. (1971) hittade lesioner i lillhjärnan och njurarna hos samtliga överlevande valpar.

Prevalensen av CHV-1 är hög i Norge och Finland. Det finns inga svenska prevalensstudier men viruset är troligtvis endemiskt även i Sverige. Viruset orsakar främst problem i kennlar. Vanliga hundägare behöver inte oroa sig över att deras hund blir infekterad då infektionen oftast är mycket mild hos vuxna individer. Det finns inga välbeprövade behandlingsmetoder och risken för att överlevande valpar ska få permanenta skador är hög. Vaccination av tiken är det enda sättet att utan lidande förebygga sjukdom hos valparna. Uppfödare som vill öka chanserna för fullgången dräktighet och valparnas överlevnad bör alltså vaccinera sin tik.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Albert, D.M., Lahav, M., Carmichael, L.E., Percy, D.H. (1976). Canine herpes-induced retinal dysplasia and associated ocular anomalies. *Investigative Ophthalmology*, 15, 267–278
- Binn, L.N., Eddy, G.A., Lazar, E.C., Helms, J., Murnane, T. (1967). Viruses Recovered from Laboratory Dogs with Respiratory Disease. *Experimental Biology and Medicine*, 126, 140–145
- Burr, P.D., Campbell, M.E.M., Nicolson, L., Onions, D.E. (1996). Detection of Canine Herpesvirus 1 in a wide range of tissues using the polymerase chain reaction. *Veterinary Microbiology*, 53, 227–237
- Carmichael, L.E., Barnes, F.D. (1969a). Effect of temperature on growth of canine herpesvirus in canine kidney cell and macrophage cultures. *Journal of Infectious Diseases*, 120, 664–668
- Carmichael, L.E., Barnes, F.D., Percy, D.H. (1969b). Temperature as a factor in resistance of young puppies to canine herpesvirus. *Journal of Infectious Diseases*, 120, 669–678
- Carmichael, L.E., Squire, R.A., Krook, L. (1965). Clinical and pathologic features of a fatal viral disease of newborn pups. *American Journal of Veterinary Research*, 26, 803–814.
- Chabchoub, A., Kallel, F., Haddad, S., Landolsi, F., Rmili, M. & Van Gool, F. (2006). Canine herpes virus infection: evaluation of vaccine efficiency (inactive vaccine) in reproductive bitches with 2 different protocols, field trial. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 157, 571–576
- Crichton, G.W. (1962) Thermal balance in new-born puppies. *Veterinary Record*, 74, 474–481
- Dahlbom, M., Johnsson, M., Myllys, V., Taponen, J., Andersson, M. (2009). Seroprevalence of Canine Herpesvirus-1 and *Brucella canis* in Finnish Breeding Kennels with and without Reproductive Problems. *Reproduction in Domestic Animals*, 44, 128–131
- Decaro, N., Amorisco, F., Desario, C., Lorusso, E., Camero, M. Bellacicco, A.L., Sciarretta, R., Lucente, M.S., Martella, V., Buonavoglia, C. (2010). Development and validation of a real-time PCR assay for specific and sensitive detection of canid herpesvirus 1. *Journal of Virological Methods*, 169, 176–180
- FASS (2015-03-31). <http://www.fass.se/> [2015-04-09]
- Gadsden, B.J., Maes, R.K., Wise, A.G., Kiupel, M., Langohr, I.M. (2012). Fatal Canid herpesvirus 1 infection in an adult dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 24, 604–607
- Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J.K., Speicher, C.E., Holliday, J.E., (1985). Stress, loneliness, and changes in herpesvirus latency. *Journal of Behavioral Medicine*, 8, 249–260
- Greene, C.E. (2012). *Infectious diseases of the dog and cat*, fjärde upplagan. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders
- Hashimoto, A., Hirai, K., Yamaguchi, T., Fujimoto, Y. (1982). Experimental transplacental infection of pregnant dogs with canine herpesvirus. *American Journal of Veterinary Research*, 43, 844–850
- Karpas, A., Garcia, F.G., Calvo, F., Cross, R.E. (1968). Experimental production of canine tracheobronchitis (kennel cough) with canine herpesvirus isolated from naturally infected dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 29, 1251–1257
- Krogenæs, A., Rootwelt, V., Larsen, S., Renström, L., Farstad, W., Lund, A. (2014). A serological study of canine herpesvirus-1 infection in a population of breeding bitches in Norway. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 56, 19

- Krogenæs, A., Rootwelt, V., Larsen, S., Sjøberg, E.K., Akselsen, B., Skår, T.M., Myhre, S.S., Renström, L.H.M., Klingeborn, B., Lund, A. (2012). A serologic study of canine herpes virus-1 infection in the Norwegian adult dog population. *Theriogenology*, 78, 153–158
- Larsen, R.W., Kiupel, M., Balzer, H.-J., Agerholm, J.S. (2015). Prevalence of canid herpesvirus-1 infection in stillborn and dead neonatal puppies in Denmark. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 57
- Ledbetter, E.C. (2013). Canine herpesvirus-1 ocular diseases of mature dogs. *New Zealand Veterinary Journal*, 61, 193–201
- Malone, E.K., Ledbetter, E.C., Rassnick, K.M., Kim, S.G., Russell, D. (2010). Disseminated Canine Herpesvirus-1 Infection in an Immunocompromised Adult Dog: Herpesvirus in a Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 965–968
- Mundy, P., da Silva, E.C., Ledbetter, E.C. (2012). Effects of cyclophosphamide myelosuppression in adult dogs with latent canine herpesvirus-1 infection. *Veterinary Microbiology*, 159, 230–235
- Okuda, Y., Ishida, K., Hashimoto, A., Yamaguchi, T., Fukushi, H., Hirai, K., Carmichael, L.E. (1993). Virus reactivation in bitches with a medical history of herpesvirus infection. *American Journal of Veterinary Research*, 54, 551–554
- Poste, G., King, N. (1971). Isolation of a herpesvirus from the canine genital tract: association with infertility, abortion and stillbirths. *Veterinary Record*, 88, 229–233
- Poulet, H., Guigal, P.M., Soulier, M., Leroy, V., Fayet, G., Minke, J., Chappuis Merial, G. (2001). Protection of puppies against canine herpesvirus by vaccination of the dams. *Veterinary Record*, 148, 691–695
- Quinn, P.J., Markey, B.K., Leonard, F.C., FitzPatrick, E.S., Fanning, S., Hartigan, P.J. (2011). *Veterinary microbiology and microbial disease*, andra upplagan. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell
- Reading, M.J., Field, H.J. (1998). A serological study of canine herpes virus-1 infection in the English dog population. *Archives of Virology*, 143, 1477–1488
- Rijsewijk, F.A., Luiten, E.J., Daus, F.J., van der Heijden, R.W., van Oirschot, J.T. (1999). Prevalence of antibodies against canine herpesvirus 1 in dogs in The Netherlands in 1997-1998. *Veterinary Microbiology*, 65, 1–7
- Ronsse, V., Verstegen, J., Onclin, K., Farnir, F., Poulet, H. (2004). Risk factors and reproductive disorders associated with canine herpesvirus-1 (CHV-1). *Theriogenology*, 61, 619–636
- Ronsse, V., Verstegen, J., Thiry, E., Onclin, K., Aeberlé, C., Brunet, S., Poulet, H. (2005). Canine herpesvirus-1 (CHV-1): clinical, serological and virological patterns in breeding colonies. *Theriogenology*, 64, 61–74
- Seo I.B., Seong W.W., Lim C.H. (1994). Survey on the seroepidemiology of canine herpesvirus infection in Korea, *Korean Journal of Veterinary Research*, 34, 647–52.
- Ström Holst, B., Hagberg Gustavsson, M., Grapperon-Mathis, M., Lilliehöök, I., Johannisson, A., Isaksson, M., Lindhe, A., Axné, E. (2012). Canine Herpesvirus During Pregnancy and Non-Pregnant Luteal Phase. *Reproduction in Domestic Animals*, 47, 362–365
- SVA (2014-07-30). Herpesvirus hos hund.
<http://www.sva.se/sv/Djurhalsa1/Hund/Infektionssjukdomar/Herpesvirus/> [2015-03-21]

- Takumi, A., Kusanagi, K., Tuchiya, K., Xuan, X.N., Azetaka, M., Takahashi, E. (1990). Serodiagnosis of canine herpesvirus infection--development of an enzyme-linked immunosorbent assay and its comparison with two improved methods of serum neutralization test. *Nippon Juigaku Zasshi*, 52, 241–250
- Tanaka, T., Nakatani, S., Xuan, X., Kumura, H., Igarashi, I., Shimazaki, K. (2003). Antiviral activity of lactoferrin against canine herpesvirus. *Antiviral Research*, 60, 193–199
- Thompson, H., Wright, N.G., Cornwell, H.J. (1972). Canine herpesvirus respiratory infection. *Research in Veterinary Science*, 13, 123-126
- Tufts University (u.å.). Viral Disease of the Urinary System. <http://ocw.tufts.edu/Content/72/imagegallery/1362318/1368967> [2015-03-21]
- Wright, N.G., Cornwell, H.J.C. (1969). The Susceptibility of Six-Week old Puppies to Canine Herpes Virus. *Journal of Small Animal Practice*, 10, 669–674